

Indikationskriterien für genetische Diagnostik *Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens*

german society of human genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: ***Adrenoleukodystrophie (ALD) / Adrenomyelo-neuropathie (AMN) [ABCD1]***

Ad hoc-Kommission „Indikations-
kriterien für genetische Diagnostik“

Vorsitzender der Kommission
Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke,
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel. 0049 (0)511-532 6538
Fax 0049 (0)511 532 5865
schmidtke.joerg@mh-hannover.de

1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *MVZ Fenner & Krasemann*
Anschrift: *Bergstrasse 14*
PLZ: *20095*
Ort: *Hamburg*
Tel.: *+49(0)40/30955-0*
Fax: *+49(0)40/30955-13*
Email: *fennerlabor@fennerlabor.de*
Internet: *www.fennerlabor.de*

Mitglieder der Kommission
Prof. Dr. med. Gabriele Gillissen-Kaesbach
Prof. Dr. med. Tiemo Grimm
Prof. Dr. med. André Reis
Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger
Prof. Dr. med. Peter Wieacker
Prof. Dr. med. Klaus Zerres
Prof. Dr. med. Johannes Zschocke

Leiter der Einrichtung:

Name: *Dr. med. Ernst Krasemann*
Telefon: *+49(0)40/30955-43*
Fax: *+49(0)40/30955-93*
Email: *med-genet-krasemann@t-online.de*

Vorstand im Sinne des §26 BGB
Prof. Dr. med. André Reis, Erlangen
Prof. Dr. med. Olaf Riess, Tübingen
Prof. Dr. med. Evelin Schröck, Dresden

Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: *Dr. med. Ernst Krasemann*
Telefon: *+49(0)40/30955-43*
Fax: *+49(0)40/30955-93*
Email: *med-genet-krasemann@t-online.de*
Datum: *04.03.2008*

Geschäftsstelle
Dipl.-Soz. Christine Scholz
Inselkammerstr. 5
82008 München-Unterhaching
Tel. 0049 (0)89-61 45 69 59
Fax 0049 (0)89-55 02 78 56
organisation@gfhev.de

Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: *Prof. Dr. Andreas Gal*
Telefon: *+49(0)40/42803-2120*
Fax: *+49(0)40/42803-5138*
Email: *gal@uke.de*
Datum: *11.04.2008*

gfh Bankverbindung
Postbank München
Konto 231 394 805
BLZ 700 100 80
IBAN DE19 7001 0080 0231 3948 05
BIC PBNK DEFF

Vereinsregister München
VR 12341

2. Angaben zur Krankheit und Herangehensweise

2.1 Name der Krankheit (ggf. Synonyme):

Adrenoleukodystrophie (ALD), Adrenomyeloneuropathie (AMN), Mb. Addison mit Cerebralsclerose, Melanoderme Leukodystrophie

2.2 OMIM# der Krankheit: *300100 (ALD)*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung

des/der untersuchten DNA- oder Chromosomenssegments/segmente:

ABCD1, ALD (alte Bezeichnung)

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *300371 (ABCD1)*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

Überwiegend Punktmutationen verteilt über alle 10 Exons (~71%). Etwa 26% Insertions-/Deletionsmutanten und ca. 3% Deletionen von einem oder mehreren Exons. Neumutationsrate etwa 5%.

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

bidirektionale Sequenzierung

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren

(Ermittlung der Testrichtigkeit)

Bidirektionale Sequenzierung. Mituntersuchung weiterer Familienmitglieder (Kontrollproben) nach Indexfall. Abgleich mit Datenbanken und Literaturdaten. Vergleichskontrolle mittels anderer molekulargenetischer Untersuchungsverfahren (z.B. Restriktionsanalyse, ASO-PCR etc.). Qualitätskontrolle durch Probenwechsel.

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)

Geburtsprävalenz

ca. 1:42.000 (Hemizygote) bzw. 1:16.800 (Hemizygote+Heterozygote)

2.9 Falls die Prävalenz der Krankheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen, aus der zu untersuchende Personen stammen, hiervon abweichen, Prävalenz und Bevölkerungsgruppe hier beispielhaft angeben: *entfällt*

2.10 In welchem "Setting" soll die Diagnostik zur Anwendung kommen?

	ja	nein
A. (Differential)diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Prädiktive Diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Risikoermittlung bei Angehörigen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Pränatal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ggf. Kommentar:

3. Testcharakteristika

		Genotyp bzw. Krankheit	
		vorhanden	fehlend
Test	pos.	A	B
	neg.	C	D

A: richtig Positive C: falsch Negative
B: falsch Positive D: richtig Negative

Sensitivität: $A/(A+C)$

Spezifität: $D/(D+B)$

nos. prädikt. Wert: $A/(A+B)$

neg. prädikt. Wert: $D/(C+D)$

3.1 Analytische Sensitivität

(Anteil *positiver* Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp *vorhanden* ist)
nahezu 100%

3.2 Analytische Spezifität

(Anteil *negativer* Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp *nicht vorhanden* ist)
nahezu 100%

3.3 Klinische Sensitivität

(Anteil *positiver* Testergebnisse, wenn die Krankheit *vorhanden* ist)
Die Angabe der klinischen Sensitivität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein. In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.
annähernd 100%

3.4 Klinische Spezifität

(Anteil *negativer* Testergebnisse, wenn die Krankheit *nicht vorhanden* ist)
Die Angabe der klinischen Spezifität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein. In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.
annähernd 95%

3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

(Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test *positiv* ist).
ca. 95% bei Hemizygoten und ca. 50% bei Heterozygoten.

3.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert

(Wahrscheinlichkeit die Krankheit *nicht* zu entwickeln, wenn der Test *negativ* ist).
Gehen Sie hier bitte von einem familiär bedingt erhöhten Risiko für ein nicht betroffenes Individuum aus. Es sind hier ggf. allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:
nahezu 100%

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:
In Abhängigkeit vom Alter und Grad der Verwandtschaft <2,5%.

4. Klinischer Nutzen

4.1 (Differential)diagnose: Die untersuchte Person ist klinisch betroffen

(Zu beantworten wenn in 2.10 "A" angekreuzt wurde)

4.1.1 Kann eine Diagnosesicherung anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

Nein. (weiter mit 4.1.4)

Ja,

klinisch.

bildgebend.

endoskopisch.

biochemisch.

elektrophysiologisch.

auf andere Weise (bitte beschreiben) *nur bei Männern*

4.1.2 Wie ist die Belastung alternativer Diagnosemethoden für den Patienten zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

gering (Blutentnahme)

4.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

gering (Bestimmung überlangkettiger Fettsäuren)

4.1.4 Wird die Art der Behandlung des Krankheitsfalls durch die genetische Diagnostik beeinflusst?

Nein.

Ja.

Therapie (bitte beschreiben) *Durch rechtzeitige Intervention mittels:
- Knochenmarktransplantation
- adäquate symptomatische Therapie*

Prognose (bitte beschreiben) *s.o.*

Management (bitte beschreiben)

4.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist frei von spezifischen Symptomen, trägt aber ein familiär bedingtes erhöhtes Risiko

(Zu beantworten wenn in 2.10 "B" angekreuzt wurde)

4.2.1 Werden Lebensführung und Prävention durch das Ergebnis einer genetischen Diagnostik beeinflusst?

Ja, eindeutig.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)
*entsprechende Therapieoptionen s. 4.1.4.,
bewusste Familien- und Lebensplanung.*

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)
*"Entlastung" hinsichtlich des familiären Risikos,
bewusste Lebens- und Familienplanung.*

4.2.2 Welche Optionen im Hinblick auf Lebensführung und Prävention stehen der Risikoperson offen, wenn keine genetische Diagnostik erfolgt? (bitte beschreiben)

s.o. 4.2.1 "Bei positivem Testergebnis".

4.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Angehörigen

(bitte jeweils begründen)

(Zu beantworten wenn in 2.10 "C" angekreuzt wurde)

4.3.1 Klärt das Testergebnis beim Indexpatienten die genetische Situation in der Familie?

Ja, X-chromosomaler Erbgang.

4.3.2 Kann eine genetische Diagnostik beim Indexpatienten genetische oder andere Untersuchungen bei Familienangehörigen ersparen?

Nein, mit Ausnahme obligater Konduktorinnen.

4.3.3 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine prädiktive Diagnostik bei Angehörigen?

Ja.

4.4 Pränataldiagnostik

(Zu beantworten wenn in 2.10 "D" angekreuzt wurde)

4.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

Ja.

5. Ggf. weitere Konsequenzen aus der genetischen Diagnostik.

Gehen Sie davon aus, dass sich aus dem Ergebnis einer möglichen genetischen Diagnostik keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen ergeben. Gibt es Evidenz, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik gleichwohl einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

Wie bereits erwähnt, hat die Diagnostik familienplanerische Konsequenzen. Darüber hinaus schafft die Diagnostik häufig mehr Klarheit und definiertere Entscheidungsspielräume für Betroffene und deren Angehörige in ihrer Lebensplanung.